

**Стерильные лекарственные
формы. Общая характеристика,
классификация.**

**Требования к организации
производства, правила GMP**

Общая характеристика и классификация стерильных лекарственных средств

- К стерильным лекарственным средствам относятся, в первую очередь, лекарства для парентерального введения.
- ***Лекарственные средства для парентерального применения — это стерильные препараты, предназначенные для введения путем инъекций, инфузий или имплантаций в организм человека или животного.***
- К ним относятся:
- **Растворы,**
- **Эмульсии** – стерильные высокодисперсные эмульсии,
- **Суспензии** – стерильные высокодисперсные суспензии,
- **Порошки и пористые массы** для получения растворов,
- **Таблетки** для получения растворов и имплантации,
- **Лиофилизированные препараты**, вводимые в организм парентерально (подкожно, внутримышечно, внутривенно, внутриартериально, в различные полости).
- В настоящее время среди всех готовых лекарственных средств, выпускаемых фармацевтической промышленностью, ***на долю парентеральных препаратов в России приходится около 30%. За рубежом – около 15%.***
- **Инъекции (впрыскивания)** — это обособленная группа жидких лекарственных форм, вводимых в организм при помощи специальных устройств с нарушением целостности кожных или слизистых покровов.
- **Инфузии (вливания)** — стерильные лекарственные формы, вводимые в организм парентерально в количествах более 100 мл капельно или струйно.
- **В асептических условиях** изготавливают так же таблетки и капсулы для имплантационного введения и глазные лекарственные формы (капли, мази, гели, аэрозоли, таблетки, стержни, глазные лекарственные пленки).

Классификация по месту

Введения

- В зависимости от места введения различают следующие виды инъекций и вливаний:
 1. Внутрикожные (0,2-0,5 мл).
 2. Подкожные (от 1-2 до 500 мл).
 3. Внутримышечные (1-2 мл).
 4. Внутривенные (от 1 до 500 мл и более).
 5. Внутриаартериальные (1-2 мл).
 6. Спинномозговые (1-2 мл) ,
- А так же внутрисуставные, внутрисуставные и др.
- В последнее время применяют менее болезненные методы безыгольного введения инъекционных растворов в виде тончайшей (диаметром около 0,1—0,12 мм) струи под высоким давлением, которая выдается из отверстия специального инжектора со скоростью 300 м/с и проникает через кожный покров на глубину 3 см.
- Для введения применяют ручные инжекторы различных типов.

Историческая справка

- Инъекционные растворы — сравнительно молодая лекарственная форма.
- Впервые подкожно впрыскивания лекарств были осуществлены в начале 1851 г русским врачом Владикавказского военного госпиталя Лазаревым.
- Специальные стеклянные сосуды-ампулы, рассчитанные на разовый прием помещенного в них стерильного раствора лекарственного вещества, были предложены петербургским фармацевтом проф. А. В. Пелем в 1885 г.
- Почти одновременно сведения об ампулах опубликовали так же немецкие аптекари Фридлиндер, Марпманн, Лютц, австриец Бернатуик и француз Станислав Лимузин.
- В то время еще не существовало промышленного производства ампул, аптекари изготавливали их самостоятельно или обращались к стеклодуву.
- В дальнейшем, в связи с расширением номенклатуры инъекционных растворов, увеличением потребности в них, производство ампул было организовано на фармацевтических фабриках и заводах.
- ***По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в настоящее время в мире ежегодно выполняется***

Преимущества парентерального пути введения лекарств

- быстрое действие и полная биологическая доступность лекарственного вещества;
- точность и удобство дозирования;
- возможность введения лекарственного вещества больному, находящемуся в бессознательном состоянии, или когда лекарство нельзя вводить через рот;
- отсутствие действия лекарственных веществ на органы вкуса и обоняния и раздражения ЖКТ;
- отсутствие влияния секретов ЖКТ и ферментов печени, что имеет место при внутреннем употреблении лекарств;
- возможность создания больших запасов стерильных растворов, что облегчает и ускоряет их отпуск из аптек.
- Возможность замены крови жидкостями при

Недостатки парентерального пути введения лекарств

- — при введении жидкостей через поврежденный покров кожи в кровь легко могут попасть патогенные микроорганизмы;
- — вместе с раствором для инъекций в организм может быть введен воздух, вызывающий эмболию сосудов или расстройство сердечной деятельности;
- — даже незначительные количества посторонних примесей могут оказать вредное влияние на организм больного;
- психоэмоциональный аспект, связанный с болезненностью инъекционного пути введения;
- инъекции лекарств могут осуществляться только квалифицированными специалистами.

- Таким образом, препараты для парентерального применения, с одной стороны, являются неотъемлемой и незаменимой частью всего арсенала лекарственных средств.
- С другой стороны, они представляют собой наиболее опасную и рискованную, с точки зрения негативного влияния на больного, группу ЛС, что определяет крайне высокий уровень требований к их производству.

Требования, предъявляемые к лекарственным формам для инъекций

- **1. Стерильность** – отсутствие жизнеспособных микроорганизмов и их спор на всех стадиях вегетации.
- **2. Апирогенность** – отсутствие продуктов жизнедеятельности и распада микроорганизмов.
- **3. Стабильность** – неизменяемость по составу и количеству находящихся в растворе лекарственных веществ в течение установленных сроков хранения.
- **4. Отсутствие механических включений** – прозрачность инъекционного раствора (или отсутствие каких-либо взвешенных частиц)
- ***К числу специальных требований, предъявляемых к отдельным группам растворов для инъекций, таких как плазмозамещающие, относятся:***
 - **1. Изотоничность** – осмотическое давление раствора должно быть равно осмотическому давлению жидкостей организма: плазмы крови, слезной жидкости, лимфы и др. (72,82 x 10⁴ Па).
 - **2. Изогидричность** – раствор должен иметь pH, равный pH плазмы крови (pH крови 7,36-7,47).
 - **3. Иоионичность** – раствор должен иметь ионный состав минеральных солей (Na⁺, K⁺, Cl⁻, HPO₄²⁻, HCO₃⁻ и др.), близкий к плазме крови.
 - **4. Вязкость** – вязкость раствора должна быть близка к вязкости крови, что регулируется добавлением ВМС.
 - **5. Определенный окислительно-восстановительный потенциал** для обеспечения питания клеток за счет добавления глюкозы или этанола.
 - **6. Должны полностью выводиться из организма**, не нарушая функции основных органов.
 - **7. Должны быть лишены острой и хронической токсичности**, а также антигенных свойств.
 - **8. Не должны понижать свертываемость крови** и вызывать агглютинацию эритроцитов.
- ***Обеспечить эти требования должен весь технологический процесс (помещения, технологическое оборудование, упаковка, система подготовки***

Создание условий к производству стерильной продукции

- Одним из условий производства качественной стерильной продукции и торговли ею на отечественном и зарубежных фармацевтических рынках является обеспечение качества препаратов за счет выполнения, в первую очередь, принципов и правил надлежащей производственной практики (GMP - Good manufacturing practice).
- Для создания оптимальных условий, обеспечивающих выпуск высококачественных лекарственных форм, в последние годы разработаны требования к производству стерильной продукции, которые изложены в Национальном стандарте Российской Федерации «Правила производства и контроля качества лекарственных средств» (GMP) – ГОСТ Р 52249 – 2009.
- Подробные требования ко всем составляющим технологического процесса производства стерильной продукции (127 пунктов) изложены в Приложении 1. «Производство стерильных лекарственных средств» к ГОСТ Р 52249 – 2009 GMP.
- Познакомимся подробнее с содержащимися в нем требованиями.

Надлежащая производственная практика (GMP)

- Надлежащая производственная практика (GMP) - это часть системы обеспечения качества, которая гарантирует, что продукция производится и контролируется по стандартам качества, требуемым торговой лицензией, и соответствует ее назначению.
- ***Для обеспечения всех показателей качества готовой стерильной продукции, а так же с целью сведения к минимуму риска контаминации микроорганизмами, частицами и пирогенными веществами должны выполняться специальные требования, предъявляемые к:***
 - **проведению технологического процесса,**
 - **чистоте производственных помещений,**
 - **работе технологического оборудования,**
 - **вентиляции и чистоте воздуха,**
 - **системе подготовки основного сырья и вспомогательных материалов.**
- **Предъявляются также определенные требования к персоналу и производственной санитарии.**
- ***Соблюдение этих правил зависит, в первую очередь, от надлежащей квалификации, образования, уровня практического опыта и производственной дисциплины всего персонала.***
- Чистота помещений является одним из факторов, обеспечивающих выполнение принципиального исходного положения GMP:
- ***Никакой процесс завершающей стадии производства или контроль качества готового продукта не могут рассматриваться как единственное средство обеспечения стерильности и других показателей качества продукта. Качество закладывается технологией и организацией производства, в том числе чистотой технологических сред.***
- Лекарственное средство должно содержать только то, что входит в его формулу. Остальное относится к загрязнениям.
- Различают три вида загрязнений:
 - — частицы;
 - — химические вещества;

Общие требования к производству стерильной продукции. Классы чистоты помещений согласно ГОСТ Р 52249 – 2009

- Производство инъекционных растворов осуществляют на специальных, только для этих целей предназначенных участках.
- Устройство помещений должно обеспечивать минимум возможного загрязнения готового продукта производства, т. е. минимум скопления пыли, подачу воздуха контролируемой чистоты, поддержание повышенного давления.
- При необходимости в помещении поддерживают определенную температуру и влажность.
- **Такие помещения называют «чистыми».**
- ***«Чистым» помещением, или «чистой» комнатой, называется помещение, в котором счетная концентрация аэрозольных частиц и число микроорганизмов в воздухе поддерживается в строго определенных пределах.***
- Под частицей понимается твердый, жидкий или многофазный объект или микроорганизм с размерами от 0,005 до 100 мкм.
- При классификации «чистых» помещений рассматриваются частицы от 0,1 до 5 мкм.
- Важной характеристикой «чистого» помещения является его класс.
- **Класс «чистого» помещения характеризуется классификационным числом, определяющим максимально допустимую счетную концентрацию аэрозольных частиц определенного размера в 1 м³ воздуха.**
- «Чистое» помещение может содержать одну или несколько «чистых» зон. «Чистые» зоны могут быть и вне «чистого» помещения.
- «Чистые» зоны могут создаваться в локальных объемах: ламинарные шкафы-модули, изоляторы, блоки, укрытия и пр.
- ***В РФ в «чистых» помещениях подпор воздуха должен быть равен 4 мм рт. ст., температура 23±2 °С, относительная влажность 30—40%.***
- **Влажность и температура могут меняться в зависимости от требований технологического процесса.**
- **Следует помнить, что:**
- *при влажности выше 50% начинается коррозия металлических деталей, так как гигроскопические частицы поглощают из воздуха столько влаги, что становятся инициаторами коррозии.*
- *при низкой относительной влажности на диэлектрических материалах может накапливаться*

Чистые помещения

- Различают три состояния чистого помещения:
- • **построенное**, когда чистое помещение построено и действует, но технологическое оборудование не установлено или установлено, но не работает, а материалы и персонал отсутствуют;
- • **оснащенное**, когда чистое помещение построено и действует, технологическое оборудование установлено и отлажено (действует в соответствии с соглашением между заказчиком и исполнителем), а персонал отсутствует;
- • **эксплуатируемое**, когда чистое помещение функционирует в соответствии с заданными требованиями и с установленной численностью персонала, работающего в соответствии с документацией.
- Это разделение имеет принципиальное значение при проектировании, строительстве, классификации, аттестации и эксплуатации чистых помещений.

Чистые помещения

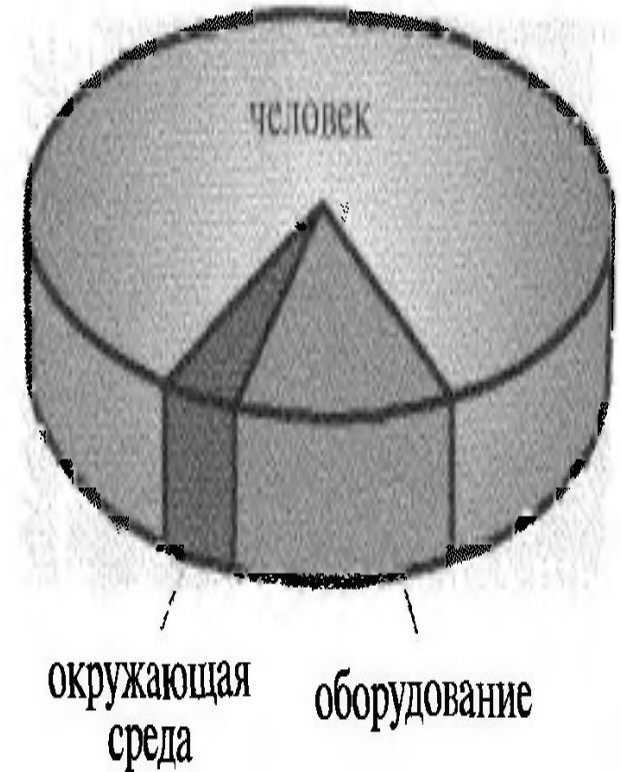
- Чистота окружающей среды и оборудования — одно из критических требований GMP.
- Для выполнения его и служат чистые помещения (рис.).
- **Особые требования предъявляются к чистоте парентеральных препаратов, т. к. попавшие в парентеральную систему частицы могут приводить к образованию тромбов, агглютинации (слипанию) эритроцитов, местным раздражениям и пр.**
- Невооруженный глаз различает частицы с размерами более 50 мкм.
- Между тем, частицы невидимого глазом диапазона также опасны.
- Например, частицы с размерами 10 мкм и более проникают в капилляры легких, частицы меньших размеров остаются в печени и селезенке и т.д.
- В связи с этим в Европейскую Фармакопею включено требование контроля наличия частиц с размерами > 10 мкм и > 25 мкм в парентеральных препаратах.



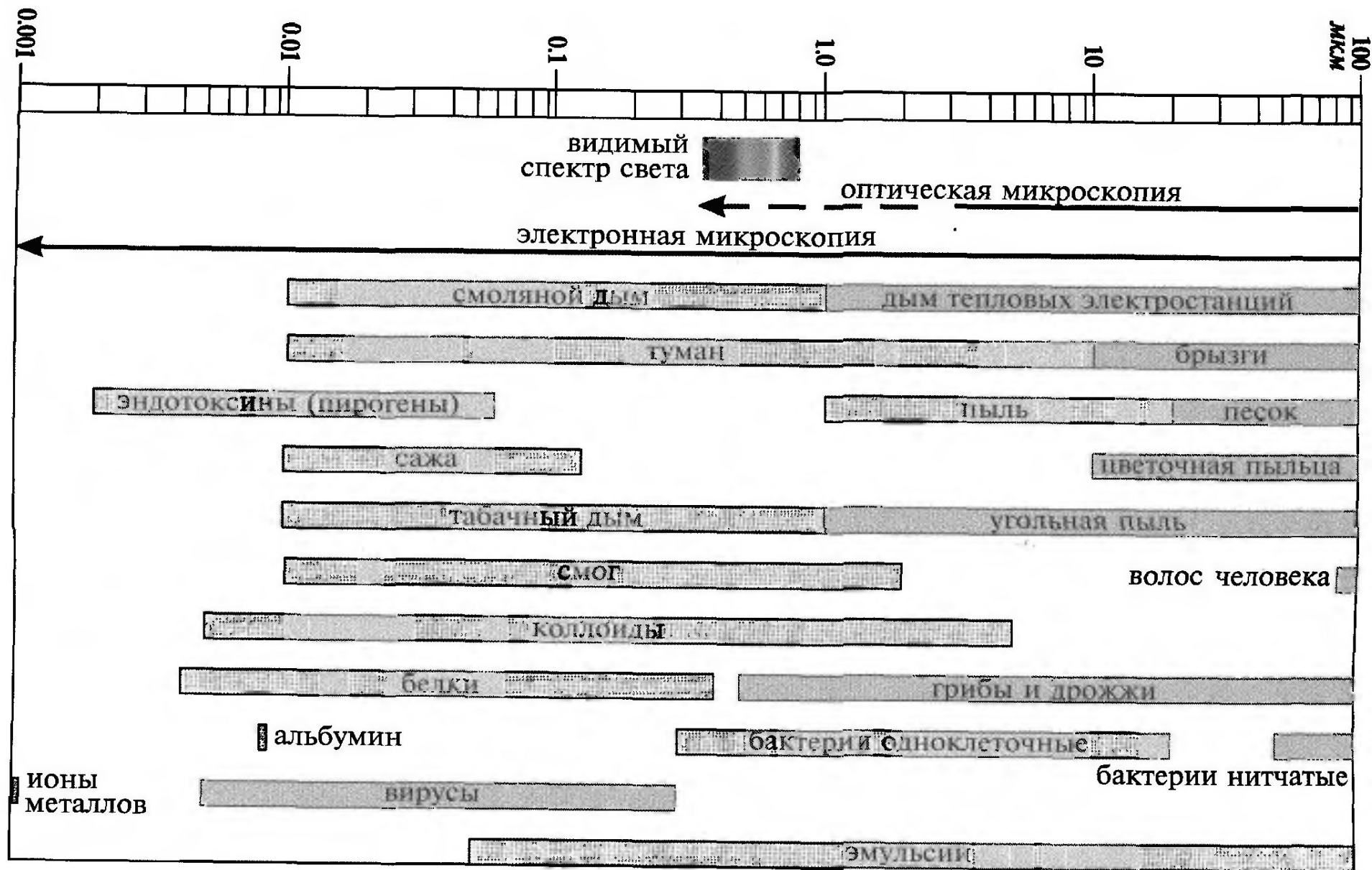
Рис. 1.16 Стерильная зона наполнения инфузионными препаратами (фирма Zellweger Luwa Ltd., Швейцария)

Источники микрозагрязнений

- Окружающий нас воздух содержит большое количество как живых, так и неживых частиц, отличающихся по своей природе и размерам.
- Микрозагрязнения выделяются:
- персоналом,
- ограждающими конструкциями,
- оборудованием,
- проникают в чистое помещение из окружающей среды.
- В среднем, **в чистом помещении**
- **70-80% микрозагрязнений** приходится на человека,
- **15-20% — на оборудование,**
- **5-10% — на окружающую среду**



Природа микрозагрязнений и характерные для них размеры

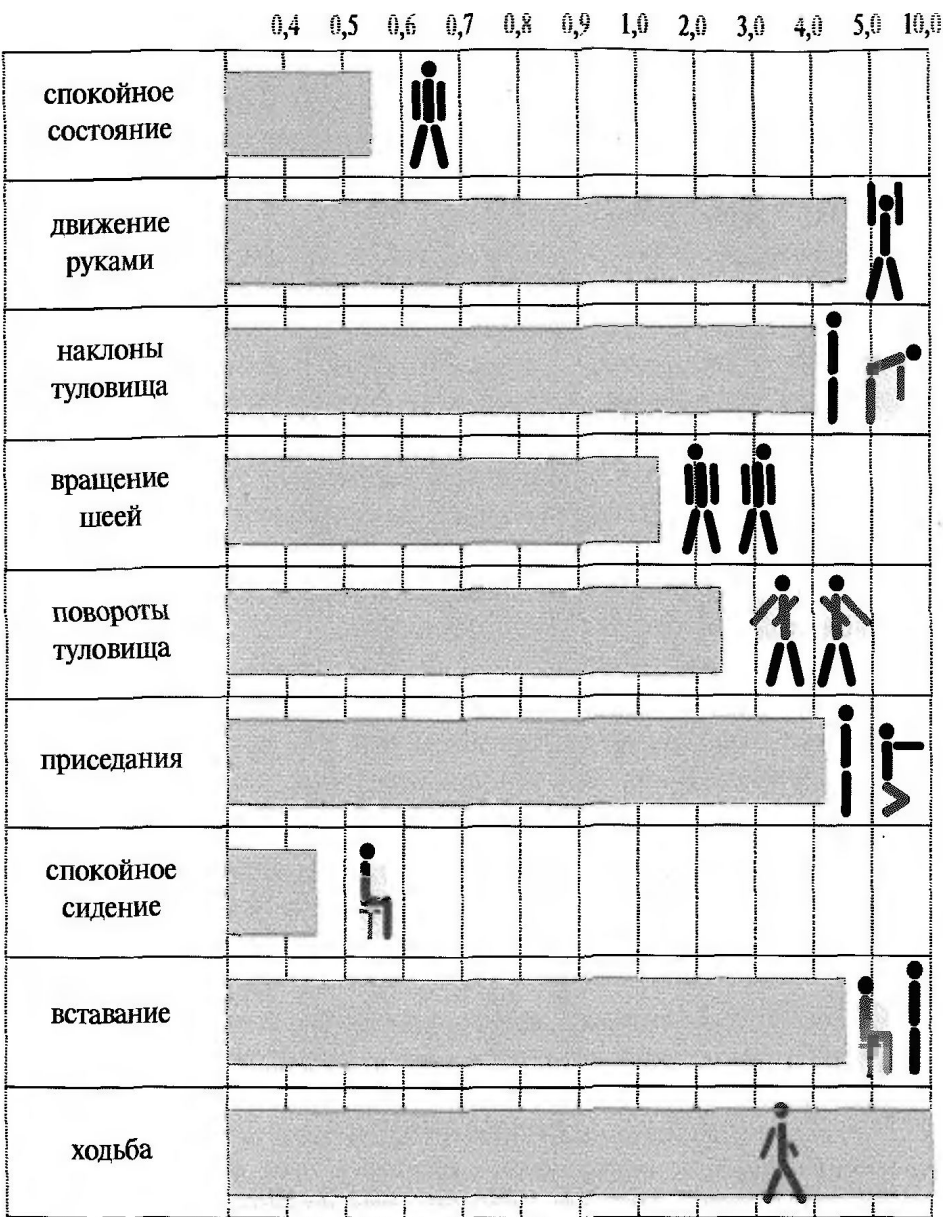


Проблемы чистых помещений

- Проблема чистых помещений носит комплексный характер. Недостаточно создать собственно чистое помещение, которое обеспечивает нужный класс чистоты при отсутствии технологического оборудования и персонала.
- **Необходимо** одновременно:
- применять оборудование, выделяющее минимум загрязнений или не выделяющее их вообще,
- одеть персонал в "непылящую" одежду,
- научить персонал правильно себя вести,
- установить контроль за гигиеной персонала.
- Если это не будет обеспечено, то значительные затраты на создание чистых помещений попросту бессмысленны.
- Основным источником загрязнений в чистом помещении является, как правило, человек.
- Это объясняется структурой кожи человека и динамикой ее изменения. Наружный покров кожи человека состоит из множества пластинок (чешуек) с размерами примерно в единицы и десятки микрометров. Они постоянно отделяются с поверхности кожи таким образом, что каждые несколько дней наружный кожный покров полностью обновляется.
- Отделившиеся пластинки дробятся на более мелкие частицы.

Выделение частиц с размерами 0,3 мкм и более человеком при движении (в миллионах на человека в минуту)

- В спокойном, неподвижном состоянии человек выделяет в минуту примерно 200 тыс. частиц с размерами 0,5 мкм и более.
- Даже небольшие движения и трение тела об одежду приводят к резкому увеличению сброса частиц до нескольких миллионов в минуту.
- При интенсивном движении человек выделяет примерно 10 млн. частиц в минуту.
- В среднем человек выделяет около 3,5 кг частиц за год или 10 г в день.
- При движении в чистых помещениях люди в халатах и лабораторной одежде выделяют в окружающую среду в минуту, в среднем :**
 - два миллиона частиц с размерами 0,5 мкм и более,
 - триста тысяч частиц с размерами 5,0 мкм и более,
 - сто шестьдесят частиц, на которых находятся микроорганизмы.



Выделение человеком капель с размерами 0,5 мкм и более

- Мощными источниками выделения частиц являются нос, рот и глаза человека.
- Интенсивность выделения резко возрастает при разговоре, особенно во время громкой речи и крике.
- Частицы, отделившись от человека, подхватываются постоянно восходящим вверх естественным конвекционным потоком воздуха, окружающем человека. Далее они распространяются по всему объему помещения и оседают на оборудовании, материалах, продукте, ограждающих конструкциях, других работниках и т.д.
- Частицы могут являться носителями микроорганизмов.
- Согласно статистике на 1000 взвешенных частиц приходится ориентировочно один микроорганизм.
- Организмы, находящиеся на коже, могут быть удалены при мытье, особенно с применением моющих средств.
- Однако микроорганизмы, находящиеся в нижнем слое отмерших клеток кожи,

Таблица 3. Приблизительное число капель размером 0,5 мкм и более, выделяемых из рта человека

Действие	Число капель
Кашель	700.000
Чихание	1.400.000
1 минута разговора	15.000-20.000

Таблица 4. Приблизительное число микроорганизмов, переносимых человеком

Объект размещения микроорганизмов	Число микроорганизмов
Руки	100-1.000/см ²
Волосы	10.000-100.000/см ²
Кожа головы	около 1.000.000/см ²
Выделения из носа	около 10.000.000/г
Фекалии	более 100.000.000/г

Пример возможности контаминации парентерального продукта

- **Источниками микробной контаминации могут быть так же:**
- Раковины,
- Сливные отверстия в полу,
- Иониты,
- Пища,
- Открытый мусор.
- **Источниками пыли и волокон являются:**
- Оборудование,
- Поверхность пола, потолков, стен,
- Арматура,
- Плохо вымытые контейнеры и крышки,
- Предметы одежды

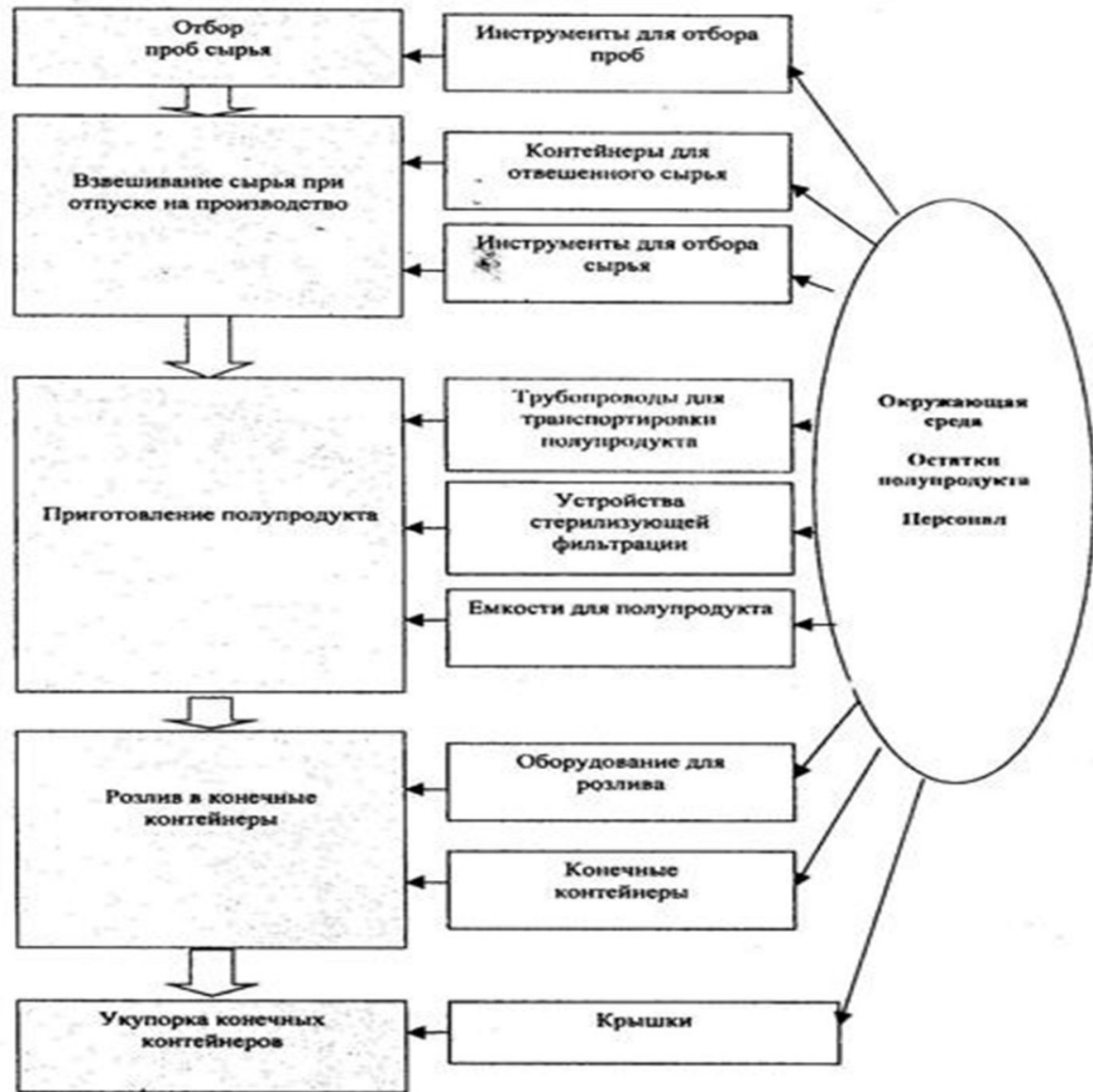


Рис. 4. Пример возможности контаминации парентерального полупродукта

Таблица 5. Скорости оседания аэрозольных частиц

Диаметр частицы, мкм	Скорость оседания, см/сек
0,1	0,000081
0,2	0,00018
0,4	0,00066
0,6	0,001
0,8	0,0025
1,0	0,0036
2,0	0,012
4,0	0,048
6,0	0,11
8,0	0,19
20	1,2
40	4,8
60	10,8
80	19,2
100	30,0
200	179
400	253

Нормы чистоты помещений для производства лекарственных средств в асептических условиях

Согласно ГОСТ Р 52249-2009 , все помещения для производства лекарств в асептических условиях делятся на 4 зоны в зависимости от чистоты воздуха

Тип зоны	Максимально допустимое число частиц в 1 м ³ воздуха			
	в оснащённом состоянии*		в эксплуатируемом состоянии**	
	0,5 мкм	5 мкм	0,5 мкм	5 мкм
A	3520	20	3520	20
B	3520	29	352000	2900
C	352000	2900	3520000	29000
D	3520000	29000	не регламентир.	не регламентир.

* – состояние, в котором чистое помещение функционирует, тех. оборудование полностью укомплектовано, но персонал отсутствует;

** – состояние чистого помещения, в котором тех. оборудование функционирует в требуемом режиме с заданной численностью работающего персонала.

Тип зоны	Рекомендуемые пределы микробного загрязнения чистых зон в эксплуатируемом состоянии			
	в воздухе, КОЕ/м ³	седиментация на чашку диаметром 90 мм, КОЕ за 4 ч	контактные пластины диаметром 55 мм, КОЕ/пластина	отпечаток перчатки (5 пальцев), КОЕ/перчатка
A	менее 1	менее 1	менее 1	менее 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

* – указаны средние значения.

Классификация зон по чистоте

- **Чистая зона (clean area)** – зона, построенная и эксплуатируемая таким образом, что в ней сведено к минимуму проникновение, образование и накопление загрязнений в виде частиц и микроорганизмов.
- **А – локальная зона** для проведения операций, представляющих высокий риск для качества продукции, например, зоны наполнения, укупорки, вскрытия ампул и флаконов, соединения частей оборудования в асептических условиях. В таких зонах часто используется однонаправленный (ламинарный) поток чистого стерильного воздуха, обеспечивающий в незамкнутой чистой зоне однородную скорость 0,36-0,54 м/с.
- **В-зона**, окружающая зону-А, предназначена для асептического изготовления и наполнения ампул и флаконов.
- В **С и D-зонах** выполняются менее ответственные стадии производства стерильной продукции (мойка и стерилизация вспомогательного материала, мойка дроба, выделка ампул и т.д.).
- Для подтверждения класса чистоты зон в функционирующем состоянии в них необходимо периодически осуществлять микробиологический контроль с использованием метода седиментации на пластины, отбора проб воздуха и проб с поверхностей. Следует дополнительно осуществлять микробиологический контроль, когда не проводятся технологические операции.
- для обеспечения стерильности продукции используют способы производства, сводящие к минимуму или устраняющие присутствие персонала в производственных помещениях, путем автоматизации систем.
- Использование изолирующих технологий (GMP ЕС) сокращает необходимость присутствия человека в производственных зонах, в результате чего значительно сокращается риск микробной контаминации продукции, производимой в асептических условиях, из окружающей среды. Изолирующие технологии предусматривают применение различных типов изоляторов и передаточных устройств. Изолятор и окружающая его среда должны быть спроектированы таким образом, чтобы в асептической рабочей зоне достигалась требуемая чистота.

Примеры операций, которые нужно выполнять в зонах различных типов (GMP ЕС)

Тип зоны	Операции для продукции, стерилизуемой в первичной упаковке	Операции для приготовления продукции в асептических условиях
А	Наполнение продуктом, когда риск незначителен	Приготовление и наполнение в асептических условиях
С	Приготовление растворов, когда риск незначителен, наполнение продуктом	Подготовка растворов, подлежащих фильтрации
D 1	Приготовление растворов и пер вичной упаковки для последующего наполнения	Работы с первичной упаковкой

Требования к производственным помещениям и чистоте воздушной среды согласно ГОСТ Р 52249 – 2009

- Производственные помещения необходимо проектировать, располагать, приспособливать, оснащать, содержать и обслуживать таким образом, чтобы они соответствовали своему назначению, обеспечивали возможность проведения эффективной уборки и эксплуатации с целью исключения микробной и перекрестной контаминации, а также других факторов, которые могут отрицательно повлиять на качество продукции.
- При проектировании, строительстве и реконструкции производственных помещений их объемно-планировочное решение и расположение оборудования должны соответствовать требованиям НД.
- Помещения следует располагать в соответствии с последовательностью технологического процесса и классов чистоты.
- Не допускается примыкание помещений классов чистоты А, В, С, D к наружным ограждающим конструкциям. Помещения более высокого класса чистоты необходимо располагать внутри помещений более низкого класса. Чистые зоны следует проектировать так, чтобы отсутствовала необходимость входа в них наблюдающего или контролирующего персонала.
- Доступ персонала и/или поступление исходного сырья, материалов, полупродуктов и оборудования в чистые помещения осуществляется только через воздушные шлюзы.
- Различные операции по подготовке компонентов, приготовлению продукта и наполнению сосудов должны выполняться в отдельных зонах внутри чистого помещения.
- В чистых зонах все открытые поверхности должны быть гладкими, непроницаемыми и неповрежденными, чтобы свести к минимуму образование и накопление пыли и микроорганизмов, а также обеспечить возможность многократного применения очищающих и дезинфицирующих средств. Материалы, применяемые при отделке производственных помещений, должны быть чистыми, не содержащими пыли, влаги, жира и других загрязнителей, а также устойчивыми к воздействию

Требования к производственным помещениям и чистоте воздушной среды согласно ГОСТ Р 52249 –

2009

- Различные двери воздушных шлюзов не должны открываться одновременно. Для предотвращения открывания более чем одной двери необходимы системы блокирования или звуковой сигнализации.
- Помещения, смежные с другими классами чистоты должны иметь разницу в давлении 10—15 Па (норма GMP ЕС). В каждом чистом помещении должна функционировать сигнальная система, предупреждающая о нарушении или прекращении процесса подачи стерильного воздуха.
- После завершения работ помещение следует обрабатывать дезинфицирующими средствами и УФ-излучением.
- Стены, пол, потолок должны быть гладкими, легко очищаемыми, а сопряжения стен между собой и стен с полом должны иметь закругления радиусом 300 мм. Стены «чистых» помещений покрывают пластмассами или эмалями. В качестве покрытия для пола используют керамическую плитку.
- Санитарная подготовка помещений — одно из важнейших мероприятий по обеспечению чистоты. Цель такой обработки — сведение к минимуму механических и микробных загрязнений. Дезинфекция поверхностей приводит к снижению количества микроорганизмов на 40—60% от их исходного содержания. При выборе дезинфицирующего вещества необходимо учитывать не только его бактерицидные свойства и спектр действия, но и возможную токсичность для человека.

Рекомендуется при уборке применять 2—6% раствор перекиси водорода или другие дезинфицирующие средства. Хорошими дезинфицирующими свойствами обладают пары формальдегида. Однако продолжительное использование какого-либо дезинфицирующего средства приводит к образованию устойчивых штаммов. Поэтому рекомендуют дезинфицирующее средство менять каждые 14 дней.

Обеспечение производственных помещений чистым воздухом

- Воздух производственных помещений — потенциальный источник загрязнения лекарств, поэтому его очистка является одним из ключевых вопросов технологической гигиены. Уровень чистоты воздуха помещения определяет класс чистоты воздуха.
- Для снабжения производства стерильных растворов обеспыленным стерильным воздухом используют как обычные системы турбулентной вентиляции, обеспечивающие стерильность воздуха в помещении, так и системы с ламинарным потоком воздуха по всей площади помещения или в определенных рабочих зонах.
- При турбулентном потоке очищенный воздух содержит до
- 1000 частиц в 1 л,
- При подаче воздуха ламинарным потоком по всему

Обеспечение производственных помещений чистым воздухом

- *Помещения с ламинарным потоком — помещения, в которых воздух подается по направлению к рабочей зоне через фильтры, занимающие всю стену или потолок, и удаляется через поверхность, противоположную входу воздуха.*
- Различают две системы:
- **вертикальный ламинарный поток**, при котором воздух движется вверх через потолок и уходит через решетчатый пол, и **горизонтальный ламинарный поток**, при котором воздух поступает через одну, а уходит через противоположную перфорированную стенку.
- Ламинарный поток уносит из комнаты все взвешенные в воздухе частицы, поступающие от любых источников (персонал, оборудование и др.).
- **В «чистых» помещениях должен создаваться ламинарный поток.**
- Системы ламинарного воздушного потока должны обеспечивать равномерную скорость движения воздуха: около 0,30 м/с для вертикального и около 0,45 м/с для горизонтального потоков.
- Подготовка и контроль воздуха на механические включения и микробиологическую обсемененность, а также оценка

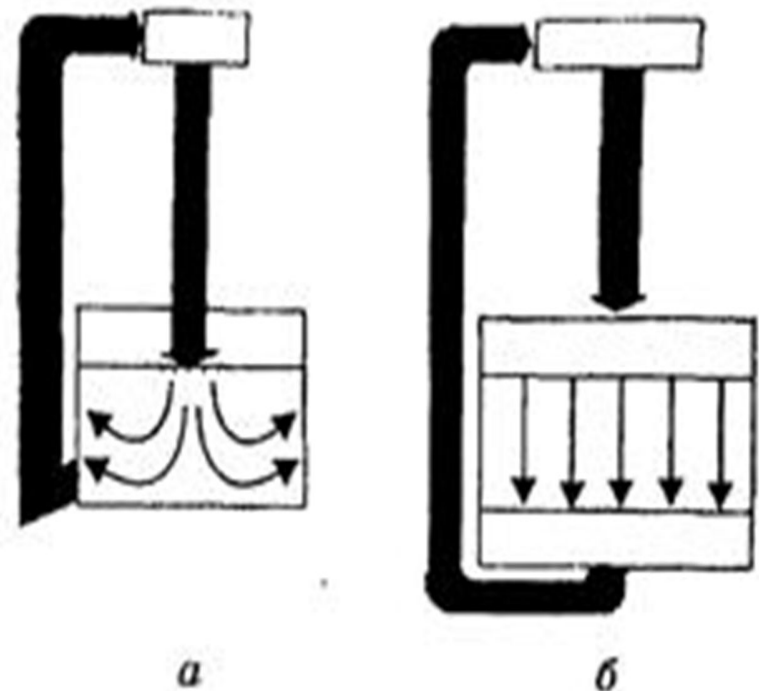


Рис. 19.2. Схемы подачи обеспыленного воздуха:

а — турбулентный поток;
б — ламинарный поток

Обеспечение производственных помещений чистым воздухом

- Для обеспечения требуемой чистоты воздуха в системах «вертикальный ламинарный поток» и «горизонтальный ламинарный поток» в отечественной промышленности применяют фильтрующие установки, состоящие из фильтров предварительной грубой очистки воздуха — вентилятора и стерилизующего фильтра (рис.).
- Для окончательной очистки воздуха от содержащихся в нем частиц и микрофлоры применяют фильтр из ультратонкого волокна из перхлорвиниловой смолы, материал которого гидрофобен, стоек к химически агрессивным средам и может эксплуатироваться при температуре не выше 60 °С и относительной влажности до 100%.
- Высокая чистота воздушной среды создается фильтрованием через фильтр предварительной очистки и далее с помощью вентилятора — через стерилизующий фильтр с фильтрующим материалом из ультратонких волокон полихлорвинилового полимера.
- Внутри помещения дополнительно могут устанавливаться передвижные рециркуляционные воздухоочистители, обеспечивающие быструю и эффективную очистку воздуха за счет механической фильтрации его через фильтр из ультратонких волокон и ультрафиолетовой радиации.
- Воздухоочистители могут использоваться во время работы, так как не оказывают отрицательного влияния на персонал и не вызывают неприятных ощущений.
- Для создания «сверхчистых» помещений или отдельных зон внутри него размещается специальный

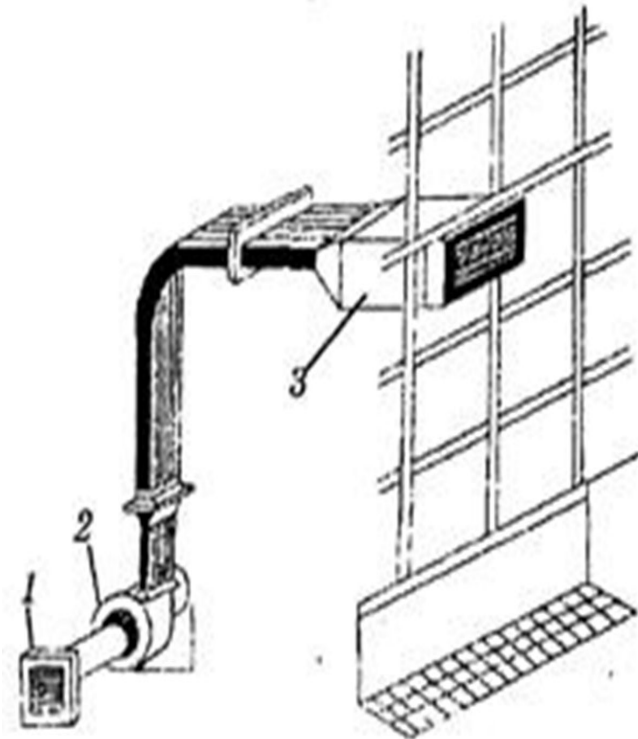


Рис. 19.3. Установка для фильтрации и стерилизации воздуха:
1 — фильтр глубокой очистки; 2 — вентилятор; 3 — фильтр тонкой очистки

Требования, предъявляемые к персоналу и спецодежде согласно ГОСТ Р 52249 – 2009

- Персонал, входящий в производственное помещение, должен быть одет в специальную одежду, соответствующую выполняемым им производственным операциям.
- Технологическая одежда персонала должна соответствовать классу чистоты той зоны, в которой он работает, и выполнять свое основное назначение — максимально защищать продукт производства от частиц, выделяемых человеком.
- Особое значение имеет ткань, из которой изготавливается технологическая одежда. Она должна обладать минимальным ворсоотделением, пылеемкостью, пылепроницаемостью, а также воздухопроницаемостью не ниже $300 \text{ м}^3/(\text{м}^2 \cdot \text{с})$, гигроскопичностью не менее 7%, не накапливать электростатического заряда.
- За рубежом для технологической одежды применяют ткани из полиэфирных, полипропиленовых или полиалкидных волокон. У нас в стране используется ткань из лавсана с хлопком (артикул 82138).

Требования, предъявляемые к персоналу согласно ГОСТ Р 52249 – 2009

- 1. В чистых зонах допускается нахождение только минимального необходимого количества персонала. Это особенно важно для асептического производства. Проверки и контрольные операции следует, по возможности, проводить, находясь за пределами чистых зон.
- 2. Весь персонал (в т.ч. персонал, занятый очисткой и техническим обслуживанием), работающий в таких зонах, должен проходить систематическое обучение по вопросам производства стерильных продуктов, включая гигиену и основы микробиологии. Следует обратить особое внимание на инструктаж и контроль за работниками, не прошедшими обучения, но которым необходимо входить в чистую зону (например, лицам, занятым в строительстве или техническом обслуживании).
- 3. Не допускается вход в зоны стерильного производства персонала, работающего с материалами из тканей животных или культурами микроорганизмов, которые не используются в текущем технологическом процессе, за исключением особых случаев, при которых необходимо соблюдение специальных инструкций для входа в эти зоны.
- 4. Необходимо выполнять требования к личной гигиене и чистоте. Персонал, занятый в производстве стерильных препаратов, должен знать порядок оповещения руководства (службы качества) о любых факторах, которые могут привести к повышению уровня загрязнения сверх допустимой нормы (как по количеству, так и по разновидностям). Следует организовать контроль состояния здоровья персонала. Решение о мерах в отношении персонала, который может стать источником микробного загрязнения, должно приниматься специально назначенным лицом.
- 5. В чистых зонах персоналу запрещается носить наручные часы и ювелирные украшения, а также применять косметику.
- 6. Переодевание и мытье следует выполнять в соответствии с инструкциями,

Требования, предъявляемые к спецодежде согласно ГОСТ Р 52249 – 2009

- 1. Одежда и ее качество должны соответствовать технологическому процессу и типу зоны. Ее нужно носить так, чтобы обеспечить защиту продукта от загрязнений.
- 2. К одежде, предназначенной для зон различных типов, предъявляются следующие требования:
 - - **Зона D:** головной убор должен закрывать волосы. Борода (при ее наличии) также должна быть закрыта специальной маской. Следует носить защитный костюм общего назначения, соответствующую обувь или бахилы, надеваемые поверх обуви. Должны быть приняты меры для предотвращения проникания любого загрязнения в чистую зону извне.
 - - **Зона C:** головной убор должен закрывать волосы. Борода и усы (при их наличии) также должны быть закрыты. Следует носить костюм (комбинезон или куртка - брюки), плотно облегающий запястья, с воротником-стойкой и соответствующую обувь или бахилы. Одежда и обувь не должны выделять волокон или частиц.
 - - **Зоны A и B:** головной убор должен полностью закрывать волосы, а также бороду и усы (при их наличии). Края головного убора должны быть убраны под воротник костюма. Следует носить маску, чтобы предотвратить распространение капель, стерильные, неопудренные резиновые или полимерные перчатки и стерильные (или дезинфицированные) бахилы. Нижняя часть штанин должна быть заправлена внутрь бахил, а рукава одежды - в перчатки. Защитная одежда не должна выделять волокон или частиц и должна удерживать частицы, отделяющиеся от тела.
- 3. Наружная одежда не должна попадать в комнаты для переодевания, ведущие в зоны B и C. Каждый работник в зонах A и B должен быть обеспечен чистой стерильной одеждой (стерилизованной или прошедшей необходимую обработку) на каждую смену. Во время работы перчатки следует регулярно дезинфицировать. Маски и перчатки следует менять, по крайней мере, каждую смену.
- 4. При обработке и обращении с одеждой для чистых помещений должно быть исключено накопление загрязнений, которые могут от нее впоследствии отделиться. Эти операции следует выполнять в соответствии с инструкциями. Желательно иметь отдельные участки для подготовки такой одежды (прачечные). При неправильной подготовке одежды могут

Требования, предъявляемые к помещениям согласно ГОСТ Р 52249 – 2009

- 1. Для того чтобы свести к минимуму отделение частиц или микроорганизмов или их накопление, обеспечить возможность многократной обработки моющими и дезинфицирующими средствами все открытые поверхности в чистых зонах должны быть гладкими, непроницаемыми, без трещин и изломов.
- 2. Чтобы уменьшить накопление пыли и облегчить очистку, в помещении не должно быть труднодоступных для очистки мест. Количество выступающих частей оборудования, полок и стеллажей должно быть минимальным. Конструкция дверей должна предусматривать отсутствие труднодоступных для очистки мест.
- 3. Монтаж трубопроводов, воздуховодов и другого оборудования следует выполнять так, чтобы не было труднодоступных для очистки зон и поверхностей, а также негерметичных мест.
- 4. Запрещается устанавливать раковины и сливы в зонах А и В, используемых для асептического производства. В других зонах следует предусматривать разрыв струи между оборудованием и канализационной трубой (воронкой). При удалении стоков в чистых помещениях более низких классов следует предусматривать трапы (гидрозатворы) для предотвращения обратного потока.
- 5. Комнаты (помещения) для переодевания должны проектироваться по принципу воздушных шлюзов. Они должны обеспечивать физическое разделение различных этапов переодевания, чтобы сводить к минимуму загрязнение технологической одежды частицами и микроорганизмами, и эффективное обтекание помещений потоком отфильтрованного воздуха. Зона перед выходом из комнаты (помещения) для переодевания в оснащённом состоянии должна иметь тот же класс чистоты, что и зона, в которую она ведет. В некоторых случаях для входа в чистые зоны и выхода из них целесообразно иметь отдельные комнаты (помещения) для переодевания.
- 6. Обе двери воздушного шлюза не должны быть одновременно открыты. Для предотвращения открывания более чем одной двери одновременно следует предусмотреть систему блокировки или оповещения (визуальную и/или звуковую).
- 7. Система вентиляции должна поддерживать положительный перепад давления по отношению к окружающим зонам более низкого класса, а также эффективное обтекание воздухом контролируемой зоны. Соседние помещения различных классов должны иметь перепад давления 10-15 Па (рекомендуемый диапазон).

Требования, предъявляемые к оборудованию согласно ГОСТ Р 52249 – 2009

- 1. Ленты конвейеров не должны пересекать разделительный барьер между зонами А или В и производственной зоной с меньшей чистотой воздуха, если только сама лента не подвергается непрерывной стерилизации (например, в туннеле стерилизации).
- 2. Конструкция, установка и расположение оборудования, фитингов (мест соединения) и зон обслуживания должны предусматривать возможность работы с оборудованием, его технического обслуживания и ремонта снаружи чистой зоны. В случае необходимости проведения стерилизации ее следует выполнять после максимально полной разборки оборудования.
- 3. Если при проведении технического обслуживания или ремонта оборудования, находящегося в чистой зоне, был нарушен уровень чистоты (стерильности), то перед возобновлением производства следует выполнять соответствующую очистку, дезинфекцию и/или стерилизацию этого оборудования (зоны).
- 4. Получение воды требуемого качества должно предусматриваться проектом, конструкцией, монтажом и техническим обслуживанием систем подготовки и распределения воды. Приготовление, хранение и распределение воды для инъекций следует выполнять так, чтобы исключить рост микроорганизмов, например, за счет постоянной циркуляции воды при температуре выше 70 °С.
- 5. Все критическое оборудование (стерилизаторы, системы подготовки и фильтрации воздуха, воздушные и газовые фильтры, системы приготовления, хранения и распределения воды и пр.) подлежат аттестации (испытаниям) и

Требования по очистке и дезинфекции помещений согласно ГОСТ Р 52249 – 2009

- 1. Особое значение имеет обработка чистых помещений, которые должны быть тщательно очищены в соответствии с инструкцией. При проведении дезинфекции не следует ограничиваться применением только одного дезинфицирующего средства. Для обнаружения устойчивых штаммов микроорганизмов в помещении следует проводить регулярный контроль.
- ***Для дезинфекции обычно используют :***
- **Растворы водорода пероксида с концентрацией 2 – 6%,**
- **Растворы надуксусной кислоты различных концентраций,**
- **Пары формальдегида**
- 2. Следует контролировать микробное загрязнение моющих и дезинфицирующих средств. Растворы должны находиться в предварительно обработанных контейнерах. Хранение растворов, для которых не предусмотрена последующая стерилизация, допускается только в течение определенного периода времени. В зонах А и В следует применять только стерильные моющие и дезинфицирующие средства.
-
- 3. С целью уменьшения микробного загрязнения недоступных для очистки мест может использоваться газовая дезинфекция (фумигация).

требования, предъявляемые к технологическому процессу согласно ГОСТ Р 52249 – 2009

- 1. На всех стадиях производства следует предусматривать меры по предупреждению загрязнения.
- 2. Не допускается приготовление лекарственных средств микробиологического происхождения или наполнение ими в зонах, используемых для производства других лекарственных средств.
- 3. Источники водоснабжения, оборудование подготовки воды и приготовленная вода подлежат регулярному контролю на наличие химических и биологических загрязнений и, в необходимых случаях, на эндотоксины.

Должна быть организована система документирования результатов контроля и любых других действий.

- 4. В чистых зонах, особенно в ходе процесса асептического производства, любая деятельность должна быть сведена к минимуму; передвижения персонала должны соответствовать установленным правилам и контролироваться с целью избежания выделения частиц и микроорганизмов вследствие повышенной активности персонала. Учитывая специфику применяемой технологической одежды, следует обеспечить персоналу комфортные условия по температуре и влажности.
- 5. Микробное загрязнение сырья и исходных материалов должно быть минимальным.
- 6. Использование в чистых зонах тары (упаковок) и материалов, способных выделять волокна, должно быть минимальным.
- 7. Следует принимать меры по предотвращению загрязнения готового продукта частицами.
- 8. При работе с различными деталями, тарой и оборудованием после их окончательной очистки и обработки должно быть исключено их повторное загрязнение.
- 9. Интервалы времени между мойкой, сушкой и стерилизацией упаковки, деталей и оборудования, а также между их стерилизацией и использованием должны быть сведены к минимуму.
- 10. Время между началом приготовления раствора и его стерилизацией должно быть минимальным.
- 11. Детали, компоненты первичной упаковки, оборудование и другие предметы, используемые в чистых зонах асептического производства, должны стерилизоваться и поступать в чистую зону через проходные стерилизаторы, герметично встроенные в стены, либо передаваться другим способом, защищающим от внесения загрязнений. Негорючие газы должны проходить через фильтры.

Основные требования GMP к производству лекарственных форм для инъекций заключаются в следующем:

- - в работе участвует минимальное количество людей;
- - активность человека должна быть сведена к минимуму, чтобы избежать изменения перемещения частиц и микро-организмов;
- - весь персонал должен проходить систематическое обучение по вопросам производства стерильных продуктов, включая вопросы гигиены и основ микробиологии;
- - в чистых зонах персоналу запрещается носить наручные часы и ювелирные украшения, а также применять косметику;
- - одежда и ее качество должны соответствовать процессу и рабочему месту и предохранять продукт от загрязнения;
- - исходный материал не должен быть обсеменен микроорганизмами и пирогенными веществами;
- - хранение воды, используемой для изготовления инъекционных растворов, осуществляется при постоянной циркуляции и температуре выше 80 °C;
- - предохранение лекарственной формы перед стерилизацией для предупреждения контаминации (повторного обсеменения) микроорганизмами;
- - интервал между изготовлением и стерилизацией должен быть минимальным (не более 3 часов);
- - все процессы стерилизации должны быть аттестованы;
- - предпочтительным является метод тепловой стерилизации;
- - каждый цикл стерилизации контролируется биологическими и химическими способами;
- - пробы раствора, взятые на анализ для определения стерильности, должны включать пробы в начале и в конце работы, пробы после значительного перерыва в работе и пробы из потенциально наиболее холодной части загрузки автоклава;

Основные требования GMP к производству лекарственных форм для инъекций заключаются в следующем:

- - для каждого цикла стерилизации следует оформлять протоколы на серию готовой продукции;
- - на пирогенность контролируется вода, промежуточные и конечные продукты;
- - система обеспечения помещений отфильтрованным воздухом должна поддерживать положительный перепад давлений по отношению к окружающим зонам более низкого типа;
- - соседние помещения различных типов должны иметь перепад давления 10-15 Па, причем давление в помещениях более чистых зон должно быть выше;
- - следует применять изолирующие технологии, сводящие к минимуму влияние человека на технологические зоны;
- - ответственные операции должны быть защищены установками ламинарного потока стерильного воздуха (движение параллельных потоков стерильного воздуха внутри ограниченного пространства);
- - санитарно-бытовые помещения должны примыкать к производственным;
- - отсутствие перекрещивающихся потоков;
- - вход персонала и передача материала в производственные помещения должны осуществляться через воздухошлюзы;
- - для облегчения уборки и обработки дезинфицирующими растворами сопряжения между стенами, полом и потолком должны быть закругленной формы;
- - между помещениями различных локальных зон должны быть переговорные устройства;
- - запрещается применение фильтров, выделяющих волокна и др.